



Europäisches Patentamt
European Patent Office
Office européen des brevets

⑪ Veröffentlichungsnummer:

0 002 231

A1

⑫

EUROPÄISCHE PATENTANMELDUNG

⑬ Anmeldenummer: 78101431.1

⑬ Int. Cl.²: C 07 D 211/90

⑭ Anmeldetag: 22.11.78

C 07 D 401 04, A 61 K 31/44

⑮ Priorität: 03.12.77 DE 2753946

⑯ Anmelder: Bayer Aktiengesellschaft
Zentralbereich Patente, Marken und Lizenzen Bayerwerk
D-5090 Leverkusen 1 (DE)

⑰ Veröffentlichungstag der Anmeldung:
13.06.79 Patentblatt 79/12

⑰ Erfinder: Bossert, Friedrich, Dr.
Claudiusweg 7
D-5600 Wuppertal 1 (DE)

⑯ Benannte Vertragsstaaten:
BE CH DE FR GB NL SE

⑰ Erfinder: Heise, Arend, Dr.
Moebbeck 50
D-5600 Wuppertal 1 (DE)

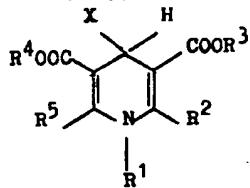
⑰ Erfinder: Kazda, Stanislav, Dr.
Pahlkestrasse 55 N
D-5600 Wuppertal 1 (DE)

⑰ Erfinder: Klauske, Erich, Dr.
Eichendorffweg 8
D-5088 Odenthal (DE)

⑰ Erfinder: Stoepel, Kurt, Dr.
In den Birken 69
D-5600 Wuppertal 1 (DE)

⑯ 1-N-Aryl-1,4-dihydropyridine, Verfahren zu ihrer Herstellung und ihre Verwendung als Arzneimittel.

⑰ 1-N-Aryl-1,4-dihydropyridine der Formel



A1 in welcher
R¹ für einen gegebenenfalls substituierten Arylrest
steht,

R³ und R⁴ gleich oder verschieden, jeweils für gegebenenfalls substituiertes Alkyl, Alkenyl oder Alkinyl stehen,

X für einen gegebenenfalls substituierten Alkyl- oder Arylrest steht oder für gegebenenfalls substituiertes Aralkyl, Styryl, Cycloalkyl, Cycloalkenyl, Chinolyl, Isochinolyl, Pyridyl, Pyrimidyl, Furyl, Thiienyl oder Pyranyl steht,

mehrere Verfahren zu ihrer Herstellung sowie ihre Verwendung als Arzneimittel, insbesondere als kreislaufbeeinflussende Mittel.

R² und R⁵ für gegebenenfalls substituiertes Alkyl oder Alkoxyalkyl stehen,

EP 0 002 231 A1

EP 0 002 231 A1

- 1 -

BAYER AKTIENGESELLSCHAFT
 Zentralbereich
 Patente, Marken und Lizenzen

5090 Leverkusen, Bayerstr.
 Ib(Pha)
 XS/1
 BEZEICHNUNG GEANL.
 siehe Titelseite

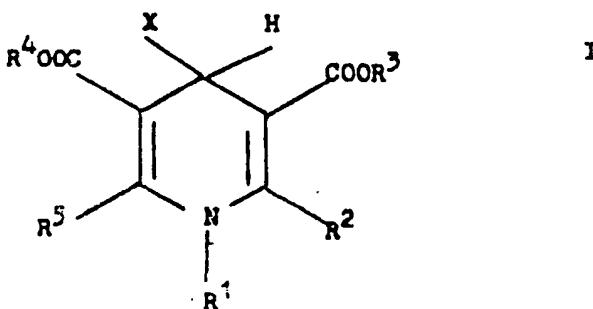
1-N-Aryl-1,4-dihydropyridine und ihre Verwendung als Arzneimittel

Die vorliegende Erfindung betrifft neue 1-N-Aryl-1,4-dihydropyridine, mehrere Verfahren zu ihrer Herstellung sowie ihre Verwendung als Arzneimittel, insbesondere als kreislaufbeeinflussende Mittel.

5 Es ist bereits bekannt geworden, daß 1,4-Dihydropyridine interessante pharmakologische Eigenschaften besitzen (F. Bussert und W. Vater, Naturwissenschaften, 58, 578 (1971)).

Die Erfindung betrifft neue 1-N-Aryl-1,4-dihydropyridine der allgemeinen Formel I

10



IN WELCHER

1. für einen Arylrest steht, der gegebenenfalls durch 1, 2 oder 3 gleiche oder verschiedene Substituenten aus der Gruppe Halogen, Hydroxy, Carboxy, Trifluormethyl, Nitro, Cyano, Alkyl, Alkoxy oder der Rest $\text{SO}_n\text{-R}'$, wobei n für 0, 1 oder 2 steht und R' gegebenenfalls substituiertes Alkyl bedeutet, substituiert ist, wobei die Alkyl- und Alkoxyreste gegebenenfalls substituiert sind und/oder in der Kette durch Sauerstoff, Stickstoff oder eine CO_2 -Gruppierung unterbrochen sind.

2. für gegebenenfalls substituiertes Alkyl oder Alkoxyalkyl stehen.

3. und R' gleich oder verschieden sind und jeweils für gegebenenfalls substituiertes Alkyl, Alkenyl oder Alkinyl stehen, wobei die Alkyl- und Alkenyl-Reste gegebenenfalls durch Sauerstoff oder Stickstoff in der Kette unterbrochen sind, und

4. für einen gegebenenfalls substituierten Alkylirest steht oder für einen Arylrest steht, der gegebenenfalls durch 1, 2 oder 3 gleiche oder verschiedene Substituenten aus der Gruppe Nitro, Cyano, Azido, Halogen, Trifluormethyl, Trifluormethoxy Phenyl, Hydroxy, Amino, Alkyl, Alkoxy, Alkoxycarbonyl, Acyloxy, Acylamino, Monoalkylamino, Di-alkylamino und $\text{SO}_n\text{-Alkyl}$ substituiert ist, wobei n = 1 oder 2 bedeutet

oder

für gegebenenfalls substituiertes Alkyliest oder Arylrest

- 3 -

alkyl, Cycloalkenyl, Chinolyl, Isochinolyl, Pyridyl,
Pyrimidyl, Furyl, Thienyl oder Pyrryl steht

sowie ihre pharmakologisch unbedenklichen Salze.

Es wurde gefunden, daß man die 1-N-Aryl-1,4-dihydropyridine
5 der allgemeinen Formel I erhält, wenn man

a) β -Ketocarbonsäureester der Formel II



in welcher

R^2 und R^3 die oben angegebene Bedeutung besitzen,

10 mit Aminen oder Formel III



in welcher

R^1 die oben angegebene Bedeutung hat

oder deren Salzen gegebenenfalls nach Isolierung der hierbei
15 entstehenden Enamine der Formel IV

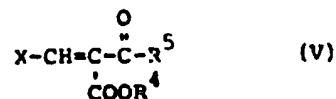


in welcher

R^1 , R^2 und R^3 die oben angegebene Bedeutung besitzen,

- 4 -

mit Yliden-Derivaten der Formel V



in welcher

 X , R^4 und R^5 die oben angegebene Bedeutung besitzen,5 gegebenenfalls in Gegenwart von inerten organischen Lösungsmitteln bei Temperaturen zwischen 20 und 150°C umgesetzt,

oder

b) β -Ketocarbonsäureester der Formel VI

10 in welcher

 R^4 und R^5 die oben angegebene Bedeutung besitzen,

mit Aminen der Formel III



in welcher

15 R^1 die oben angegebene Bedeutung hat

oder deren Salzen gegebenenfalls nach Isolierung der hierbei entstehenden Enamine der Formel VII

- 5 -



in welcher

10 R^1 , R^4 und R^5 die oben angegebene Bedeutung besitzen,

5 mit Ylid-Derivaten der Formel VIII



in welcher

20 R^2 , R^3 und X die oben angegebene Bedeutung besitzen,

gegebenenfalls in Gegenwart von inerten organischen Lösungsmitteln bei Temperaturen zwischen 20 und 150°C umgesetzt,

oder

c) 3-Ketocarbonsäureester der Formel VI

15



in welcher

R^6 und R^9 die oben angegebene Bedeutung besitzen, und Enamine der Formel IV

- 6 -



in welcher

 R^1 , R^2 und R^3 die oben angegebene Bedeutung besitzen,

mit Aldehyden der Formel IX



in welcher

 X die oben angegebene Bedeutung hat,gegebenenfalls in Gegenwart von inerten organischen
Lösungsmitteln bei Temperaturen zwischen 20 und 150°C
umgesetzt,

oder

d) α -Ketocarbonsäureester der Formel II

in welcher

R^2 und R^3 die oben angegebene Bedeutung besitzen,

mit Enamine der Formel VII



in welcher

R^1 , R^4 und R^5 die oben angegebene Bedeutung besitzen,

mit Aldehyden der Formel IX



in welcher

X die oben angegebene Bedeutung besitzt,
gegebenenfalls in Gegenwart von inerten organischen
Lösungsmittel bei Temperaturen zwischen 20 und 150°C
umgesetzt,

oder

15 e) falls R^8 mit R^9 und R^9 mit R^8 identisch sind, zwei
Teile β -Ketocarbonsäureester der Formel VI

- 8 -



in welcher

R⁴ und R⁵ die oben angegebene Bedeutung besitzen,

mit einem Teil Amin der Formel III



in welcher

R¹ die oben angegebene Bedeutung besitzt,

oder dessen Salz mit einem Teil Aldehyd der Formel IX



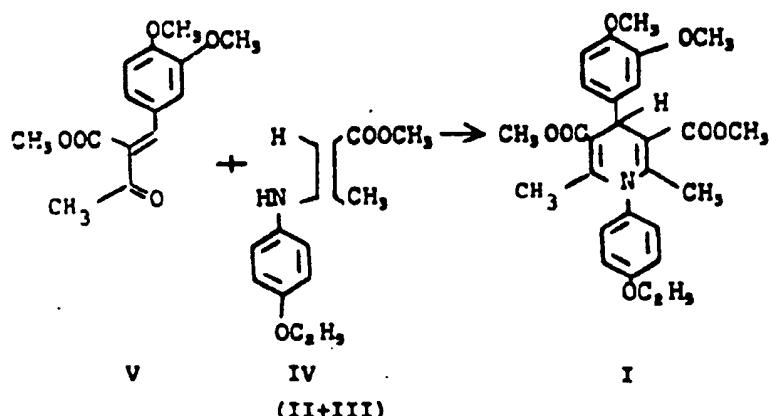
10 in welcher

X die oben angegebene Bedeutung besitzt,

gegebenenfalls in Gegenwart von inerten organischen Lösungsmitteln bei Temperaturen zwischen 20 und 150°C umgesetzt.

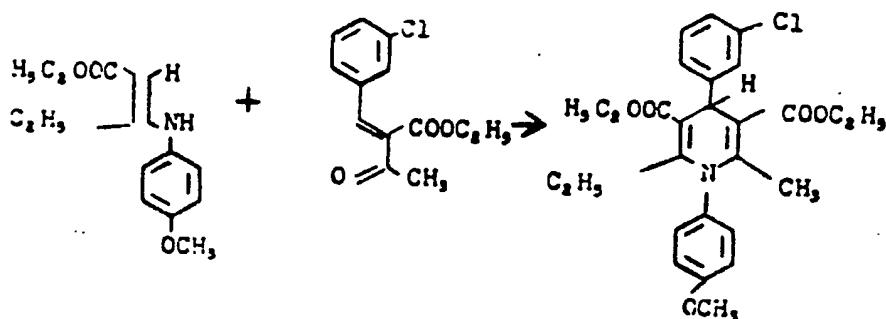
Überraschenderweise besitzen die erfindungsgemäßen 1-N-Aryl-dihydropyridin-ester der Formel I eine sehr starke kreislaufbeeinflussende insbesondere Coronarwirkung. Außerdem besitzen sie reaktionsfähige Gruppen und eignen sich daher zur Darstellung weiterer, pharmakologisch interessanter Präparate. Die erfindungsgemäßen Stoffe stellen somit eine Bereicherung der Pharmazie dar.

5 a) Verwendet man 3,4-Dimethoxybenzylidenacetessigsäuremethylester, Acetessigsäuremethylester (II) und p-Anoxyanilin (III) (bzw. β -(4-Anoxyphenylamino)-crotonsäuremethylester (IV)) als Ausgangsstoffe, so kann der Reaktionsablauf für Variante a) durch folgendes Formelschema wiedergegeben werden:



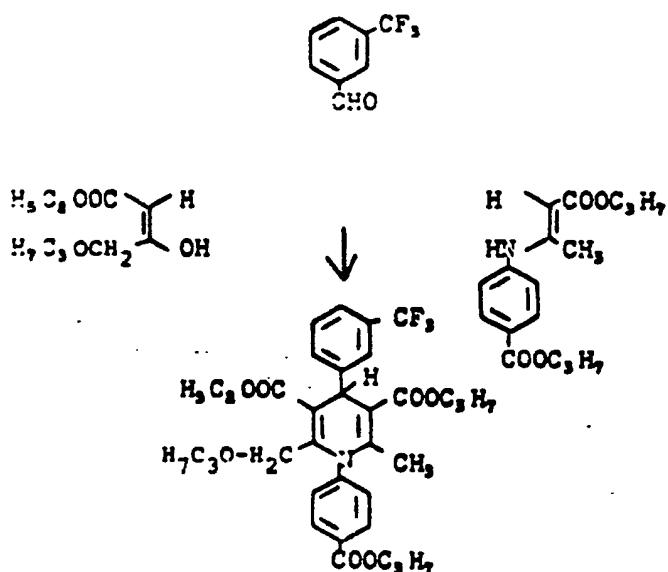
10 b) Verwendet man 3-Chlorbenzylidenacetessigsäuremethylester, Ptoponylessigsäuremethylester und p-Anisidin (bzw. β -(4-Methoxyphenylamino)- β -Methylacrylsäuremethylester (VII)) als Ausgangskomponenten, so kann der Reaktionsablauf für Variante b) durch das folgende Formelschema wiedergegeben werden:

- 10 -



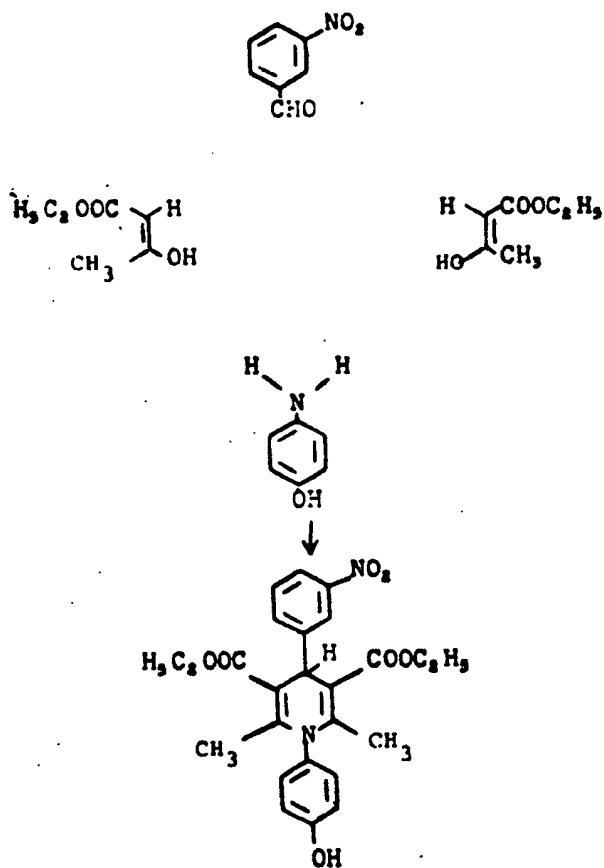
c) Verwendet man 3-Trifluormethylbenzaldehyd, 8-(4-Carboxyphenoxy)phenylamino-crotonsäurepropylester und γ -Propoxyacetessigsäureethylester als Ausgangskomponenten, so kann der Reaktionsablauf für Variante c) durch das folgende Formelschema wiedergegeben werden:

5



- 11 -

d) Verwendet man 3-Nitro-benzaldehyd, 2 Teile Acet-essigsäureäthylester und p-Aminophenol, so kann der Reaktionsablauf für Variante d) durch das folgende Formelschema wiedergegeben werden :



In der allgemeinen Formel I und in den Formeln II bis IX haben die Substituenten R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 und X vorzugsweise die folgende Bedeutung:

R^1 steht vorzugsweise für einen Phenylrest der durch 1, 2 oder 3 gleiche oder verschiedene Substituenten aus der Gruppe Halogen, insbesondere Fluor, Chlor oder Brom, Hydroxy, Carboxy, Trifluormethyl, Nitro, Cyano, Alkyl, Alkoxy, Alkylmercapto, Alkylaminoalkyl und Dialkylaminoalkyl substituiert ist, wobei die vorgenannten Alkyl- und Alkoxy-Gruppen vorzugsweise je 1 bis 4 Kohlenstoffatome enthalten und gegebenenfalls noch durch ein Sauerstoffatom in der Kette oder in der Anknüpfungsstelle zum Phenylring unterbrochen sind,

R^2 und R^5 die gleich oder verschieden sein können, stehen vorzugsweise für Wasserstoff oder Alkyl mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen, wobei die Alkylkette gegebenenfalls durch ein Sauerstoffatom unterbrochen ist,

R^3 und R^4 die gleich oder verschieden sein können, stehen vorzugsweise für Alkyl, Alkenyl oder Alkinyl mit bis zu 6, insbesondere mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen, wobei die Alkyl- und Alkenylketten gegebenenfalls durch ein Sauerstoff- oder Stickstoffatom in der Kette unterbrochen sind und

X steht vorzugsweise für einen Alkylrest mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen, für einen Phenylrest, der gegebenenfalls durch 1 oder 2 Substituenten aus der Gruppe Nitro, Halo-

gen, insbesondere Fluor, Chlor oder Brom, Trifluormethyl, Amino, Alkylamino, Dialkylamino, Alkyl, Alkoxy, Alkoxyalkyl, Alkylmercapto, Alkenyl und Alkinyl substituiert ist, wobei die genannten Alkyl-, Alkoxy-, Alkenyl- und Alkinyl-Reste jeweils bis zu 4 Kohlenstoffatome enthalten oder

5 vorzugsweise für einen gegebenenfalls durch Halogen, Nitro, Trifluormethyl, Alkoxy oder Alkyl mit je 1 oder 2 Kohlenstoffatomen substituierten Pyridylrest, Thienylrest, Naphthylrest oder Chinolylrest.

10 Falls nicht ausdrücklich anders angegeben bedeutet der Ausdruck Alkyl in der vorliegenden Anmeldung geradkettiges, verzweigtes oder cyclisches Alkyl mit 1 bis 8 Kohlenstoffatomen, insbesondere mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen. Beispielhaft seien genannt Methyl, Ethyl, Propyl, Isopropyl, n-Butyl, iso-Butyl, 15 tert.-Butyl, n-Pentyl, iso-Pentyl, n-Hexyl, Cyclohexyl, Cycloheptyl, n-Heptyl, n-Octyl, iso-Octyl, Cyclopropyl und Cyclobutyl.

20 Der Ausdruck Alkenyl steht vorzugsweise für geradkettiges, verzweigtes oder cyclisches Alkenyl mit 2 bis 6, insbesondere 2 bis 4, Kohlenstoffatomen. Beispielhaft seien genannt Propenyl-(2), Butenyl-(3), Pentenyl-(2) und Cyclohexenyl.

25 Der Ausdruck Alkinyl steht vorzugsweise für geradkettiges oder verzweigtes Alkinyl mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen. Beispielhaft seien genannt Propinyl-(2) und Butinyl-(3).

- 14 -

Die vorgenannten Alkyl-, Alkenyl- und Alkinylreste sind gegebenenfalls durch Sauerstoffatome oder Stickstoffatome in der Kette unterbrochen, insbesondere durch ein Sauerstoffatom.

Halogen steht vorzugsweise für Fluor, Chlor, Brom oder Jod, insbesondere für Fluor oder Chlor.

Der Arylrest des Substituenten X kann vorzugsweise 1 bis 3, insbesondere 1 oder 2 gleiche oder verschiedene Substituenten tragen. Als Substituenten seien aufgeführt: Phenyl, Alkyl mit vorzugsweise 1 bis 4, insbesondere 1 oder 2 Kohlenstoffatomen, wie Methyl, Aethyl, n- und i-Propyl und n-, i- und t-Butyl; Alkoxy mit vorzugsweise 1 bis 4, insbesondere 1 oder 2 Kohlenstoffatomen, wie Methoxy, Aethoxy, n- und i-Propyl- und n-, i- und t-Butyloxy; Trifluormethyl; Trifluoromethoxy; Hydroxy;

15 Halogen, vorzugsweise Fluor, Chlor, Brom und Jod, insbesondere Chlor und Brom; Cyano; Nitro; Azido; Amino; Monoalkyl- und Dialkylamino mit vorzugsweise 1 bis 4, insbesondere 1 oder 2 Kohlenstoffatomen je Alkylgruppe, wie Methylamino, Methyläthylamino, n- und i-Propylamino und Methyl-n-butylamino; Carbalkoxy mit vorzugsweise 2 bis 4, insbesondere 2 oder 3 Kohlenstoffatomen, wie Carbomethoxy und Carboethoxy; Acylamino mit vorzugsweise 1 bis 4, insbesondere 2 oder 3 Kohlenstoffatomen, wie Acetylamino und Propionylamino; Acyloxy mit vorzugsweise 2 bis 6, insbesondere 2 bis 4 Kohlenstoffatomen wie Acetoxy und Propionyloxy; $S(O)_m$ -Alkyl, worin m eine Zahl von 0 bis 2, insbesondere 0 oder 2 bedeutet und Alkyl vorzugsweise 1 bis 4, insbesondere 1 oder 2 Kohlenstoffatome enthält, wie Methylthio, Aethylthio, Methylsulfoxyl, Aethylsulfoxyl, Methylsulfonyl und Aethylsulfonyl.

20

25

30

Cycloalkyl bedeutet vorzugsweise mono-, bi- und tricyclisches Cycloalkyl mit vorzugsweise 3 bis 10, insbesondere 3, 5 oder 6 Kohlenstoffatomen. Beispielhaft seien genannt: Cyclopropyl, Cyclobutyl, Cyclopentyl, Cyclohexyl, 5 Cycloheptyl, Bicyclo-2,2,1-heptyl, Bicyclo-2,2,2-octyl und Adamantyl.

Cycloalkenyl bedeutet vorzugsweise mono-, bi- und tricyclisches Cycloalkenyl mit vorzugsweise 5 bis 10, insbesondere 5, 6 oder 7 Kohlenstoffatomen. Beispielhaft seien Cyclopentenyl, Cyclohexenyl und Cycloheptenyl genannt. 10

Alkyl und Alkoxy als Substituenten im Naphthyl-, Chinolyl-, Isochinolyl-, Pyridyl-, Pyrimidyl-, Diphenyl-, Furyl- oder Pyrrylrest X bedeuten geradkettiges oder verzweigtes Alkyl und Alkoxy mit vorzugsweise 1 bis 6, insbesondere 1 bis 4 15 Kohlenstoffatomen. Beispielhaft seien Methyl, Aethyl, n- und i-Propyl, n-, i- und t-Butyl sowie Methoxy, Aethoxy, n- und i-Propoxy und n-, i- und t-Butoxy genannt.

Salze der Verbindungen der Formel I sind alle nichttoxischen, physiologisch verträglichen Säureadditionssalze. Als anorganische und organische Säuren, die mit den Verbindungen der Formel I solche Salze bilden, seien beispielhaft genannt: 20 Halogenwasserstoffsäuren, z.B. Chlor- und Bromwasserstoffsäure, insbesonders Chlorwasserstoffsäure, Phosphorsäuren, Schwefelsäuren, Salpetersäure, mono- und bifunktionelle Carbonsäuren und Hydroxycarbonsäuren, z.B. Essigsäure, Maleinsäure, Bernsteinsäure, Fumarsäure, Weinsäure, Zitronensäure, 25 Salicylsäure, Sorbinsäure, Milchsäure und 1,5-Naphthalincarbonsäure.

Die Salze werden nach allgemein üblichen Methoden, z.B. durch Auflösen der Base in Aether und Versetzen der Lösung mit der betreffenden Säure hergestellt. 30

- 16 -

Die erfindungsgemäß verwendbaren β -Ketocarbonsäureester der Formel II und VI sind bekannt oder können nach bekannten Verfahren hergestellt werden (vgl. B. Johnson und H. Chesnoff, J.A.C.S. 36, 1744 (1914)).

5 Als Beispiele seien genannt:

β -Ketocarbonsäureester

Formylessigsäureäthylester, Acetessigsäuremethylester,
 Acetessigsäureäthylester, Acetessigsäurepropylester,
 Acetessigsäureisopropylester, Acetessigsäurebutylester,
 10 Acetessigsäure-t-butylester, Acetessigsäure-(α - oder β)-methoxyäthylester, Acetessigsäure-(α - oder β)-methoxyäthylester, Acetessigsäure-(α - oder β)-propoxyäthylester,
 Acetessigsäure-(α - oder β)-hydroxyäthylester, Acetessigsäureallylester, Acetessigsäurepropargylester, Acetessigsäurecyclohexylester, Propionylessigsäuremethylester,
 15 Propionylessigsäureäthylester, Propionylessigsäureisopropylester, Butyrylessigsäureäthylester, Acetessigsäureallylester, Acetessigsäurepropargylester, Acetessigsäure-(α - oder γ -hydroxyallyl)ester, γ -Methoxyacetessigsäure-methylester, γ -Methoxyacetessigsäureäthylester, γ -Methoxyacetessigsäurebutylester, γ -Aethoxyacetessigsäureäthylester, γ -Propoxyacetessigsäureisopropylester, γ -Isopropoxyacetessigsäure-methylester, γ -Isobutoxyacetessigsäurepropylester,
 20 γ -Methoxypropionylessigsäureäthylester, γ -Propoxypropionyl-
 25 essigsäurepropylester.

- 17 -

Die erfundungsgemäß verwandten Aniline (III) sind bekannt oder können nach bekannten Verfahren hergestellt werden (z.B.: Conrad, Limpach, B 20, 944 (1887)).

Als Beispiele seien genannt:

- 5 2,3- oder 4-Methoxyanilin, 2,3- oder 4-Aethoxyanilin,
 2,3- oder 4-Propoxyanilin, 2,3- oder 4-Isopropoxyanilin,
 2,3- oder 4-Butoxyanilin, 2,3- oder 4-Methylanilin,
 2,3- oder 4-Aethylanilin, 2,3- oder 4-Propylanilin,
 2,3- oder 4-Isopropylanilin, 2,3- oder 4-(β -Methylamino-
 äthoxy)-anilin, 2,3- oder 4-(Dimethylaminoäthoxy)-anilin,
- 10 2,4- oder 4-(β -Diäthylaminoäthoxy)-anilin, 2,3- oder 4-
 (β -Dipropylaminobutoxy)-anilin, 2,3- oder 4-(-Dipropyl-
 aminopropoxy)-anilin, 2,3- oder 4-(β -Hydroxy- -tert.Butyl-
 aminopropoxy)-anilin, 2-Chlor-4-methoxyanilin, 3-Brom-4-
- 15 Aethylmercaptoanilin, 3-Jod-4-propoxyanilin, 3-Isopropoxy-
 4-fluoranilin, 2,3- oder 4-Hydroxyanilin, 2-Hydroxy-4-
 chloranilin, 2,4-Dimethoxyanilin, 2,5-Diäthoxyanilin,
 2,3- oder 4-Carboxyanilin, 2,3- oder 4 Carbmethoxyanilin,
 2,3- oder 4-Carbäthoxyanilin, 2,3- oder 4-Carbpropoxyanilin,
- 20 2-Methoxy-4-carboxyanilin, 2-Aethoxy-4-carbäthoxyanilin,
 2-Hydroxy-4-carboxyanilin, 3-Hydroxy-4-carboxyanilin,
 4-Hydroxy-3-carboxyanilin, 5-Hydroxy-4-carboxyanilin,
 5-Propoxy-3-carboxyanilin, 2,4-Dioxyanilin, 2,5-Dioxyanilin,
 2,3-Dioxyanilin, 2,4-Dioxy-5-carboxyanilin, 2,4-Dioxy-3-
 carbutoxyanilin, 2,5-Dimethoxy-4-carbmethoxyanilin.
- 25

Die erfindungsgemäß verwandten β -Anilino-crotonsäureester der Formeln IV und VII sind bekannt oder können nach bekannten Verfahren hergestellt werden (z.B. Conrad, Limpach B 20, 944 (1887)).

- 5 β -Anilino-crotonsäureäthylester, β -(4-methoxyanilino)-crotonsäuremethylester, β -(3-Methoxyanilino)-crotonsäure-isopropylester, β -(2-Methoxyanilino)-crotonsäureäthylester, β -(3-Isopropoxyanilino)-crotonsäure-isopropylester, β -(3-Hydroxyanilino)-crotonsäurebutylester, β -(2-Methylanilino)-crotonsäurepropylester, β -(4-Carboxyxyanilino)-crotonsäureäthylester, β -(2-Methylmercaptoanilino)-crotonsäuremethylester, β -(3-Chlor-4-methoxyanilino)-crotonsäure-(β -ethoxy- α ethyl)-ester, β -(2-Methoxy-5-bromanilino)-crotonsäurepropylester, β -(2-Toluidino)-crotonsäuremethylester, β -(3-Toluidino)-crotonsäureäthylester, β -(4-Toluidino)-crotonsäureallylester, β -(4-Methoxyanilino)-crotonsäure-propylester, β -(2-Aethoxyanilino)-crotonsäureisopropylester, β -(3-Propoxyanilino)-crotonsäurebutylester, β -(2-Chlor-4-methoxyanilino)-crotonsäurepropylester, β -Methyl- β -(3-methoxy-4-fluoranilino)-crotonsäure-(β -ethoxy- α ethyl)ester, β -(4-Hydroxyanilino)-crotonsäure-isobutylester, β -Aethyl- β -(2,4-dimethoxyanilino)-crotonsäureäthylester, β -(2-Butoxy-5-bromanilino)-crotonsäure-(β -hydroxy- α ethyl)-ester, β -(2-Methylmercaptoanilino)-crotonsäurepropargylester,
- 10 25 β -Aethyl- β -(4-ethylmercaptoanilino)-crotonsäure-tert.-butylester.

Die erfindungsgemäß verwendbaren Yliden- β -ketocarbonsäureester der Formel VIII sind teilweise bekannt oder können nach allgemein bekannten Methoden hergestellt werden (Org. Reactions XI, 204 ff, (1967)).

5 Als Beispiele seien genannt:

Yliden- β -ketocarbonsäureester:

- 10 Benzylidenacetessigsäuremethylester,
2'-Nitrobenzyliden-acetessigsäuremethylester,
3'-Nitrobenzylidenacetessigsäurepropargylester,
3'-Nitrobenzylidenacetessigsäureallylester,
3'-Nitrobenzylidenacetessigsäure- β -ethoxyethylester,
4'-Nitrobenzylidenacetessigsäureisopropylester,
3'-Nitro-6'-chlorbenzylidenacetessigsäuremethylester,
2'-Cyanbenzylidenpropionylessigsäureethylester,
15 3'-Cyanbenzylidenacetessigsäuremethylester,
3'-Nitro-4'-chlorbenzylidenacetessigsäure-tert.-butylester,
2'-Nitro-4'-methoxybenzylidenacetessigsäuremethylester,
2'-Cyan-4'-methylbenzylidenacetessigsäureethylester,
2'-Azidobenzylidenacetessigsäureethylester,
20 2'-Methylmercaptopbenzylidenacetessigsäureisopropylester,
2'-Sulfinylmethylbenzylidenacetessigsäureethylester,
2-Sulfonylmethylacetessigsäureethylester,
(2'-Aethoxy-1'-naphthyliden)-Acetessigsäuremethylester,
 α -Pyridylmethylidenacetessigsäuremethylester,
25 α -Pyridylmethylidenacetessigsäureallylester,
 α -Pyridylmethylidenacetessigsäurecyclohexylester,
(6-Methyl- α -pyridyl)-methylidenacetessigsäureethylester,
4',6'-Dimethoxy-(5'-pyrimidyl)-methylidenacetessigsäureethylester
(2'-Thenyl)-methylidenacetessigsäureethylester,
30 (2'-Furyl)-methylidenacetessigsäureallylester,

- 10 -

(2'-Pyrrol)-methylidenacetessigsäuremethylester,
 α -Pyridylmethylidenpropionylsäuremethylester,
 2', 3' oder 4'-Methoxybenzylidenacetessigsäureäthylester,
 2'-Isopropoxybenzylidenacetessigsäureäthylester,
 5 3'-Butoxybenzylidenacetessigsäuremethylester,
 3', 4', 5'-Trimethoxybenzylidenacetessigsäureallylester,
 2'-Methylbenzylidenacetessigsäure- β -propanoäthylester,
 3', 4'-Dimethoxy-5'-brombenzylidenacetessigsäureäthylester,
 3', 3' oder 4'-Chlor/Brom/Fluor/-Jodbenzylidenacetessigsäureäthylester,
 6 3'-Chlorbenzylidenpropionylsäureäthylester,
 3', 3' oder 4'-Trifluormethylbenzylidenacetessigsäure-
 propylester,
 2'-Carboxybenzylidenacetessigsäureäthylester,
 4'-Carboxyisopropylbenzylidenacetessigsäureisopropylester,
 4'-Sulfonylmethylbenzylidenacetessigsäureäthylester,
 (1'-Naphthyliden)acetessigsäureäthylester,
 (2'-Naphthyliden)acetessigsäureäthylester,
 (2-Methoxy-1'-naphthyliden)acetessigsäureäthylester,
 (5'-Brom-1'-naphthyliden)acetessigsäuremethylester,
 (2'-Chinolyl)-methylidenacetessigsäureäthylester,
 (4'-Chinolyl)-methylidenacetessigsäureäthylester,
 (8'-Chinolyl)methylidenacetessigsäureäthylester,
 (1'-Isochinolyl)methylidenacetessigsäuremethylester,
 7 2-Pyridylmethylidenacetessigsäuremethylester,
 α -Pyridylmethylidenacetessigsäureallylester,
 α -Pyridylmethylidenacetessigsäurepropargylester,
 α -Pyridylmethylidenacetessigsäurecyclohexylester,
 8-S-Pyridylmethylidenacetessigsäure- β -(Methoxyäthyl)ester,
 8-S-Pyridylmethylidenacetessigsäureäthylester,
 9- γ -Pyridylmethylidenacetessigsäuremethylester

(2'-Pyrrolyl)-acetessigsäuremethylester,
 (3'-Nitro-benzyliden)-propionylessigsäuremethylester,
 α -Pyridylmethylidenpropionylessigsäuremethylester,
 Benzyliden- γ -methoxyacetessigsäureäthylester,
 5 2'-Nitrobenzyliden- γ -methoxyacetessigsäureäthylester,
 3'-4'-Dimethoxybenzyliden- γ -propoxyacetessigsäurepropylester,
 2'-Trifluormethylbenzyliden- γ -methoxyacetessigsäureäthylester,
 2-Chlorbenzyliden- γ -ethoxyacetessigsäurepropylester.

10 Die erfindungsgemäß verwendbaren Aldehyde der Formel IX sind bereits bekannt oder können nach bekannten Methoden hergestellt werden (E. Mosettig, Org. Reactions, VIII, 218 ff, (1954)).

Als Beispiele seien genannt:
 15 Aldehyde:
 Benzaldehyd, 2-, 3- oder 4-Methoxybenzaldehyd, 2-Isopropoxybenzaldehyd, 3-Butoxybenzaldehyd, 3,4-Dioxymethylenbenzaldehyd, 3,4,5-Trimethoxybenzaldehyd, 2-, 3- oder 4-Chlor/Brom/Jod/Fluorbenzaldehyd, 2,4- oder 2,6-Dichlorbenzaldehyd, 2,4-Dimethylbenzaldehyd, 3,5-Diisopropyl-4-methoxybenzaldehyd,
 20 2-, 3- oder 4-Nitrobenzaldehyd, 2,4- oder 2,6-Dinitrobenzaldehyd, 2-Nitro-6-brombenzaldehyd, 2-Nitro-3-methoxy-6-chlorbenzaldehyd, 2-Nitro-4-chlorbenzaldehyd, 2-Nitro-4-methoxybenzaldehyd, 2-, 3- oder 4-Trifluormethylbenzaldehyd, 2-, 3- oder 4-Dimethylaminobenzaldehyd, 4-Dibutylaminobenzaldehyd,
 25 4-Acetaminobenzaldehyd, 2-, 3- oder 4-Cyanbenzaldehyd, 2-Nitro-4-cyanbenzaldehyd, 3-Chlor-4-cyan-benzaldehyd, 2-, 3- oder 4-Methylmercaptobenzaldehyd, 2-Methylmercapto-5-nitrobenzaldehyd, 2-Butylmercaptobenzaldehyd, 2-, 3- oder 4-Methylsulfinylbenzaldehyd, 2-, 3- oder 4-Methylsulfonylbenzaldehyd, Benzaldehyd-2-carbonsäureäthylester, Benzaldehyd-

- 12 -

3-carbonsäureisopropylester, Benzaldehyd-4-carbonsäurebutylester, 3-Nitrobenzaldehyd-4-carbonsäureäthylester, Zimtaldehyd, Hydrozimtaldehyd, Formylcyclohexan, 1-Formylcyclohexan-3, 1-Formyl-cyclohexan-3, 1-Formyl-2- oder 3-Pyridinaldehyd, 6-Methylpyridin-2-aldehyd, Furan-2-aldehyd, Thiophen-2-aldehyd und Pyrrol-2-aldehyd, 5-Nitro-6-methylpyrrol-2-aldehyd, Pyrimidin-4-aldehyd, 5-Nitro-6-methylpyridin-2-aldehyd, 1- oder 2-Naphthaldehyd, 5-Brom-1-naphthaldehyd, Chinolin-2-aldehyd, 7-Methoxy-chinolin-4-aldehyd, Isochinolin-4-aldehyd, 3- oder 4-Hydroxybenzaldehyd.

Als Verdünnungsmittel kommen bei den Verfahrensvarianten a) bis e) Wasser und alle inerten organischen Lösungsmittel in Frage. Hierzu gehören vorzugsweise Alkohole, z.B. niedere Alkylaikonole mit vorzugsweise 1 bis 4 Kohlenstoffatomen, wie Äthanol, Methanol, Isopropanol, Äther, z.B. niedere Di-alkyläther (vorzugsweise 3 bis 5 Kohlenstoffatome), wie Diethyläther oder Ringäther wie Tetrahydrofuran, Dioxan, niedere aliphatische Carbonsäuren (vorzugsweise 2 bis 5 Kohlenstoffatome), wie Essigsäure, Propionsäure, niedere Dialkyl-formamide (vorzugsweise 1 oder 2 Kohlenstoffatome je Alkylgruppe), wie Dimethylformamid, niedere Alkylnitrile (vorzugsweise 2 bis 4 Kohlenstoffatome), wie Acetonitril, Dimethylsulfoxid, flüssige heteroaromatische Basen wie Pyridin, sowie Gemische dieser Lösungsmittel einschließlich Wasser untereinander.

Die Reaktionstemperaturen können bei den Verfahrensvarianten a) bis e) in einem größeren Bereich variiert werden. Im allgemeinen arbeitet man zwischen etwa 20 und etwa 150°C, vor-

zugsweise zwischen 50 und 100°C, insbesondere bei der Siedetemperatur des verwendeten Lösungsmittels.

Die Umsetzung kann bei Normaldruck, aber auch bei erhöhtem Druck durchgeführt werden. Im allgemeinen arbeitet man bei

5 Normaldruck.

Bei der Durchführung der erfindungsgemäßen Verfahrensvarianten a) bis e) werden die an der Reaktion beteiligten Ausgangsstoffe vorzugsweise jeweils etwa in molaren Mengen eingesetzt.

Das verwendete Amin bzw. dessen Salz wird zweckmäßig im Überschuß von 1 bis 2 Mol zugegeben. Die Molverhältnisse können über einen weiten Bereich variiert werden ohne, daß das Ergebnis nachteilig beeinflußt wird.

Als Wirkstoffe seien zusätzlich zu den in den Beispielen beschriebenen Verbindungen im einzelnen genannt:

15 N-(Isopropoxyphenyl)-2-ethyl-6-propyl-4-(3-Nitrophenyl)-1,4-dihydropyridin-3-carbonsäureäthylester-5-carbonsäurepropylester

N-(3-Butoxy-4-chlorphenyl)-2,6-dipropyl-4-(8-pyridyl)-1,4-dihydropyridin-3,5-dicarbonsäurediallylester

20 N-(2-Carbpropoxyisopropoxyphenyl)-2,6-dibutoyl-4-(2-Nitrophenyl)-1,4-dihydropyridin-3-carbonsäurebutylester-5-carbonsäure-propargylester

N-3-(β -Isopropylamino-8-hydroxypropoxyphenyl)-2,6-dimethoxy-methyl-4-(3,4,5-trimethoxyphenyl)-1,4-dihydropyridin-3,5-dicarbonsäure-dipropylester.

Die neuen Verbindungen sind als Arzneimittel, insbesondere als gefäß- und kreislaufbeeinflussende Wirkstoffe verwendbar.

5 Die erfindungsgemäßen Verbindungen haben ein breites und vielseitiges pharmakologisches Wirkungsspektrum.

Im einzelnen weisen die erfindungsgemäßen Verbindungen folgende Hauptwirkungen auf:

10 1) Die neuen Verbindungen bewirken bei parenteraler, oraler und perlingualer Gabe eine deutliche und langanhaltende Erweiterung der Coronargefäße.

Diese Wirkung auf die Coronargefäße wird durch einen gleichzeitigen Nitrit-ähnlichen herzentlastenden Effekt verstärkt. Sie beeinflussen bzw. verändern den Herstoffwechsel im Sinne einer Energieersparnis.

15 2) Die neuen Verbindungen senken den Blutdruck von normotonen und hypertonen Tieren und können somit als antihypertensive Mittel verwendet werden.

20 3) Die Erregbarkeit des Reizbildungs- und Erregungsleitungs-systems innerhalb des Herzens wird herabgesetzt, so daß eine in therapeutischen Dosen nachweisbare Antiflimmerrwirkung resultiert.

4) Der Tonus der glatten Muskulatur der Gefäße wird unter der Wirkung der Verbindungen stark vermindert. Diese

- 25 -

gefäßspasmolytische Wirkung kann im gesamten Gefäßsystem stattfinden oder sich mehr oder weniger isoliert in umschriebenen Gefäßgebieten (wie z.B. dem Zentralnervensystem) manifestieren.

5 5) Die Verbindungen haben stark muskulär-spasmolytische Wirkungen, die an der glatten Muskulatur des Magens, Darmtraktes, des Urogenitaltraktes und des Respirationssystems deutlich werden.

10 6) Die Verbindungen beeinflussen den Cholesterin- bzw. Lipidspiegel des Blutes.

7) Die Verbindungen senken die Herzfrequenz.

Die neuen Verbindungen sind demnach zur Vorbeugung, Besserung oder Heilung von Erkrankungen geeignet, bei denen insbesondere die oben angegebenen Effekte erwünscht sind.

15 Zur vorliegenden Erfindung gehören pharmazeutische Zubereitungen, die neben nichttoxischen, inerten pharmazeutisch geeigneten Trägerstoffen eine oder mehrere Verbindungen der Formel I und/oder deren Salze enthalten oder die aus einer oder mehreren Verbindungen der Formel I und/oder deren Salzen bestehen sowie Verfahren zur Herstellung dieser Zubereitungen.

20

Zur vorliegenden Erfindung gehören auch pharmazeutische Zubereitungen in Dosierungseinheiten. Dies bedeutet, daß die Zubereitungen in Form einzelner Teile z.B. Tabletten, Dra-

ges, Kapseln, Pillen, Suppositorien und Ampullen vorliegen, deren Wirkstoffgehalt einem Bruchteil oder einem Vielfachen einer Einzeldosis entspricht. Die Dosierungseinheiten können z.B. 1, 2, 3 oder 4 Einzeldosen oder 1/2, 1/3 oder 1/4 einer 5 Einzeldosis enthalten. Eine Einzeldosis enthält vorzugsweise die Menge Wirkstoff, die bei einer Applikation verabreicht wird und die gewöhnlich einer ganzen, einer halben oder einem Drittel oder einem Viertel einer Tagesdosis entspricht.

Unter nichttoxischen, inerten pharmazeutisch geeigneten Trägerstoffen sind feste, halbfeste oder flüssige Verdünnungsmittel. Füllstoffe und Formulierungshilfsmittel jeder Art zu verstehen.

Als bevorzugte pharmazeutische Zubereitungen seien Tabletten, Dragees, Kapseln, Pillen, Granulate, Suppositorien, Lösungen, 15 Suspensionen und Emulsionen genannt.

Tabletten, Dragees, Kapseln, Pillen und Granulate können den oder die Wirkstoffe neben den üblichen Trägerstoffen enthalten, wie (a) Füll- und Streckmittel, z.B. Stärken, Milchzucker, Rohrzucker, Glukose, Mannit und Kieselsäure, (b) Bindemittel, z.B. Carboxymethylcellulose, Alginat, Gelatine, Polyvinylpyrrolidon, (c) Feuchthaltemittel, z.B. Glycerin, (d) Sprengmittel, z.B. Agar-Agar, Calciumcarbonat und Natriumbicarbonat, (e) Lösungsverzögerer, z.B. Paraffin, und (f) Resorptionsbeschleuniger, z.B. quarternäre Ammoniumverbindungen, 20 (g) Netzmittel, z.B. Cetylalkohol, Glycerinmonostearat, (h) Adsorptionsmittel, z.B. Kaolin, und Bentonit, und (i) Gleit-

mittel, z.B. Talkum, Calcium- und Magnesiumstearat und feste Polyäthylenglykole oder Gemische der unter (a) - (i) aufgeführten Stoffe.

Die Tabletten, Dragees, Kapseln, Pillen und Granulate können 5 mit den üblichen gegebenenfalls Opakisierungsmittel enthaltenden Überzügen und Hüllen versehen sein und auch so zusammengesetzt sein, daß sie den oder die Wirkstoffe nur oder bevorzugt in einem bestimmten Teil des Intestinaltraktes, gegebenenfalls verzögert abgeben, wobei als Einbettungsmassen z.B. 10 Polymersubstanzen und Wachse verwendet werden können.

Der oder die Wirkstoffe können gegebenenfalls mit einem oder mehreren der oben angegebenen Trägerstoffen auch in mikroverkapselter Form vorliegen.

Suppositorien können neben dem oder den Wirkstoffen die 15 üblichen wasserlöslichen oder wasserunlöslichen Trägerstoffe enthalten, z.B. Polyäthylenglykole, Fette, z.B. Kakaofett und höhere Ester (z.B. C₁₄-Alkohol mit C₁₆-Fettsäure) oder Gemische dieser Stoffe.

Lösungen und Emulsionen können neben dem oder den Wirkstoffen 20 die üblichen Trägerstoffe wie Lösungsmittel, Lösungsmittelvermittler und Emulgatoren, z.B. Wasser, Äthylalkohol, Isopropylalkohol, Äthylcarbonat, Äthylacetat, Benzylalkohol, Benzylbenzoat, Propylenglykol, 1,3-Butylenglykol, Dimethylformamid, Öle, insbesondere Baumwollsaatöl, Erdnußöl, Maiskeimöl, 25 Olivenöl, Ricinusöl und Sesamöl, Glycerin, Glycerinformal, Tetrahydrofurfurylalkohol, Polyäthylenglykole und Fettsäureester des Sorbitans oder Gemische dieser Stoffe enthalten.

Zur parenteralen Applikation können die Lösungen und Emulsionen auch in steriler und blutisotonischer Form vorliegen.

Suspensionen können neben dem oder den Wirkstoffen die üblichen Trägerstoffe, wie flüssige Verdünnungsmittel, z.B. Wasser, Äthylalkohol, Propylenglykol, Suspendiermittel, z.B. Äthoxylierte Isostearylalkohole, Polyoxyäthylensorbit- und -sorbitanester, mikrokristalline Cellulose, Aluminiumhydroxid, Bentonit, Agar-Agar und Tragant oder Gemische dieser Stoffe enthalten.

Die genannten Formulierungsformen können auch Färbemittel, Konservierungsstoffe sowie geruchs- und geschmacksverbessernde Zusätze, z.B. Pfefferminzöl und Eukalyptusöl und Süßmittel, z.B. Saccharin enthalten.

- 15 Die therapeutisch wirksamen Verbindungen sollen in den oben aufgeführten pharmazeutischen Zubereitungen vorzugsweise in einer Konzentration von etwa 0,1 bis 99,5, vorzugsweise von etwa 0,5 bis 95 Gewichtsprozent der Gesamtmasse vorhanden sein.
- 20 Die oben aufgeführten pharmazeutischen Zubereitungen können außer Verbindungen der Formel I und/oder deren Salzen auch andere pharmazeutische Wirkstoffe enthalten.

Die Herstellung der oben aufgeführten pharmazeutischen Zubereitungen erfolgt in üblicher Weise nach bekannten Methoden, z.B. durch Mischen des oder der Wirkstoffe mit dem oder den Trägerstoffen.

Zur vorliegenden Erfindung gehört auch die Verwendung der Verbindungen der Formel I und/oder deren Salzen sowie von pharmazeutischen Zubereitungen, die eine oder mehrere Verbindungen der Formel I und/oder deren Salze enthalten, in 5 der Human- und Veterinärmedizin zur Verhütung, Besserung und/oder Heilung der oben angeführten Erkrankungen.

Die Wirkstoffe oder die pharmazeutischen Zubereitungen können vorzugsweise oral, parenteral und/oder rectal, vorzugsweise oral und parenteral, insbesondere perlingual und intravenös appliziert werden. 10

Im allgemeinen hat es sich als vorteilhaft erwiesen, den oder die Wirkstoffe bei parenteraler (intravenöser) Applikation in Mengen von etwa 0,005 bis etwa 10, vorzugsweise von 0,02 bis 5 mg/kg Körpergewicht je 24 Stunden und bei 15 oraler Applikation in Mengen von etwa 0,1 bis etwa 50, vorzugsweise 1 bis 30 mg/kg Körpergewicht je 24 Stunden, gegebenenfalls in Form Einzelgaben zur Erzielung der gewünschten Ergebnisse zu verabreichen. Eine Einz尔gabe enthält den oder die Wirkstoffe, vorzugsweise in Mengen von etwa 0,002 bis etwa 5, insbesondere 0,01 bis 1 mg/kg Körpergewicht. 20 Es kann jedoch erforderlich sein, von den genannten Dosierungen abzuweichen, und zwar in Abhängigkeit von der Art und dem Körpergewicht des zu behandelnden Objektes, der Art und der Schwere der Erkrankung, der Art der Zubereitung und 25 der Applikation des Arzneimittels sowie dem Zeitraum bzw. Intervall, innerhalb welchem die Verabreichung erfolgt. So kann es in einigen Fällen ausreichend sein, mit weniger als der oben genannten Mengen Wirkstoff auszukommen, während

- 30 -

in anderen Fällen die oben angeführte Wirkstoffmenge überschritten werden muss. Die Festlegung der jeweils erforderlichen optimalen Dosierung und Applikationsart der Wirkstoffe kann durch jeden Fachmann aufgrund seines Fachwissens leicht erfolgen.

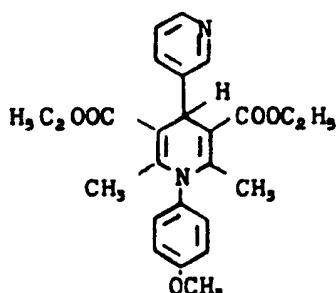
5

Die Herstellung der neuen Verbindung soll anhand der vorliegenden Ausführungsbeispiele exemplarisch erläutert werden.

- 1 -

Beispiel 1

N-(4-methoxyphenyl)-2,6-dimethyl-4-(β -pyridyl)-1,4-dihydro-pyridin-3,5-dicarbonsäurediäthylester



5 Man erhitzt 21,4 g Pyridin-3-aldehyd, 52 ccm Acetessigsäure-äthylester und 24,6 g p-Anisidin in 50 ccm Aethanol über Nacht zum Sieden, kühlt und erhält in 60%iger Ausbeute hellgelbe Kristalle vom Fp. 148-150°C.

Auf gleiche Weise wurden dargestellt :

10 a) N-(4-methoxyphenyl)-2,6-dimethyl-4-(γ -pyridyl)-1,4-dihydropyridin-3,5-dicarbonsäurediäthylester
hellgraue Kristalle vom Fp. 120°C, Ausbeute: 50 %

b) N-(4-methoxyphenyl)-2,6-dimethyl-4-(α -pyridyl)-1,4-dihydropyridin-3,5-dicarbonsäurediäthylester
hellbraune Kristalle vom Fp. 134°C, Ausbeute: 55 %.

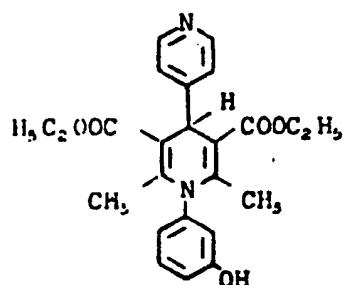
15 c) N-(4'-methoxyphenyl)-2,6-dimethyl-4-(β -pyridyl)-1,4-dihydro-pyridin-3,5-dicarbonsäurediäthylester
weisse Kristalle vom Fp. 145°C, Ausbeute : 45%.

- 32 -

d) N-(4'-methoxyphenyl)-2,6-dimethyl-4-(3'-nitrophenyl)-1,4-dihydropyridin-3,5-dicarbonsäuredi-(β -methoxyäthylester)
hellgelbe Kristalle vom Fp. 122°C, Ausbeute: 75 %.

Beispiel 2

5 N-(3'-hydroxyphenyl)-2,6-dimethyl-4-(γ -pyridyl)-1,4-dihydropyridin-3,5-dicarbonsäurediäthylester



10 Man erhitzt 21 ccm Pyridin-4-aldehyd, 52 ccm Acetessigsäure-äthylester und 21,8 g 3-Aminophenol in 80 ccm Aethanol über Nacht am Rückfluss zum Sieden und erhält in 50%iger Ausbeute Kristalle (beige) vom Fp. 166°C.

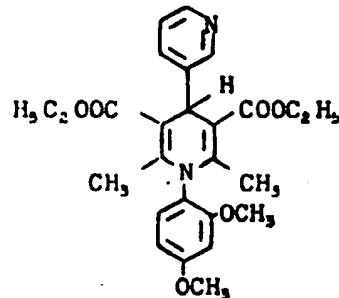
Auf gleiche Weise wurden erhalten

15 a) N-(2'-hydroxyphenyl)-2,6-dimethyl-4-(γ -pyridyl)-1,4-dihydropyridin-3,5-dicarbonsäurediäthylester
Kristalle vom Fp. 197°C, Ausbeute : 35%.

- 33 -

Beispiel 3

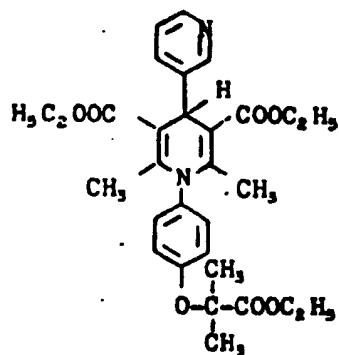
N-(2'-4'-dimethoxyphenyl)-2,6-dimethyl-4-(β -pyridyl)-1,4-dihydropyridin-3,5-dicarbonsäurediäthylester



5 Man erhitzt 10 ccm Pyridin-3-aldehyd, 26 ccm Acetessigsäure-äthylester und 15,3 g 4-Amino-1,3-dimethoxyanilin in 50 ccm Aethanol über Nacht zum Sieden und erhält nach dem Kühlen hellgraue Kristalle vom Fp. 119°C, Ausbeute : 55%.

Beispiel 4

10 A) N-(4'-Carbäthoxyisopropoxyphenyl)-2,6-dimethyl-4-(β -pyridyl)-1,4-dihydropyridin-3,5-dicarbonsäurediäthylester

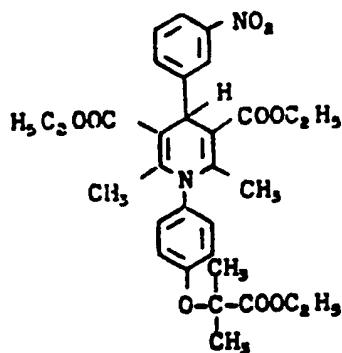


- 34 -

Man erhitzt die Lösung von 5,2 ccm Pyridin-3-aldehyd,
 14 ccm Acetessigsäureäthylester und 11,2 g p-Carb-
 äthoxyisopropoxyanilin in 40 ccm Alkohol 15-20 Stdn.
 zum Sieden, dampft i.V. ein und erhält aus Aether hell-
 graue Kristalle vom Fp. 106°C, Ausbeute : 25%.

5

B) N-(4'-carbäthoxyisopropoxyphenyl)-2,6-dimethyl-4-(3'-nitrophenyl)-1,4-dihydropyridin-3,5-dicarbonsäurediäthylester



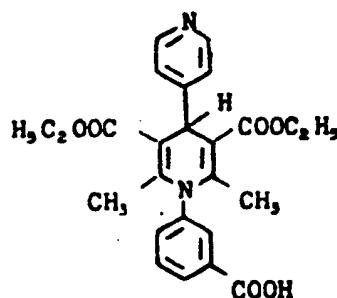
10

In die Lösung von 1,1 g Natrium in 50 ccm Aethanol
 trägt man 21,0 g N-(4'-hydroxyphenyl)-2,6-dimethyl-4-(3'-nitrophenyl)-1,4-dihydropyridin-3,5-dicarbonsäure-
 diäthylester (Beispiel 8) und 9,5 g α -Bromisobutter-
 säureester ein, erhitzt über Nacht zum Sieden, gibt in
 Wasser und nimmt das Reaktionsprodukt in Aether auf.
 Aus Aethanol hellgelbe Kristalle vom Fp. 119-120°C,
 Ausbeute : 60%.

15

Beispiel 5

N-(3'-carboxyphenyl)-2,6-dimethyl-4-(γ -pyridyl)-1,4-dihydropyridin-3,5-dicarbonsäuredimethylester



5 Man erhitzt 21 ccm Pyridin-4-aldehyd, 52 ccm Acetessigsäure-dimethylester und 27,4 g 3-Aminobenzoesäure in 150 ccm Aethanol über Nacht zum Sieden und erhält in 55%iger Ausbeute hellgelbe Kristalle vom Fp. 275°C.

Auf gleiche Weise werden erhalten

10 a) N-(3'-carboxyphenyl)-2,6-dimethyl-4-(β -pyridyl)-1,4-dihydropyridin-3,5-dicarbonsäuredimethylester
hellbeige Kristalle vom Fp. 236°C, Ausbeute: 60%.

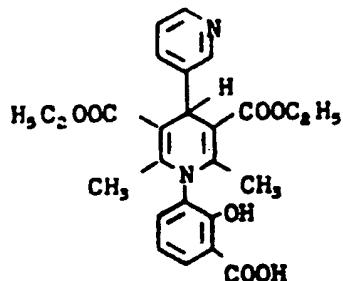
b) N-(3'-carboxyphenyl)-2,6-dimethyl-4-(β -pyridyl)-1,4-dihydropyridin-3,5-dicarbonsäuredimethylester
Kristalle (beige) vom Fp. 236-238°C, Ausbeute: 20 %.

15 c) N-(3'-carboxy-4'-chlorphenyl)-2,6-dimethyl-4-(β -pyridyl)-1,4-dihydropyridin-3,5-dicarbonsäuredimethylester
Kristalle (beige) vom Fp. 248-250°C, Ausbeute: 55 %.

d) N-(3'-carboxy)-2,6-dimethyl-4-(4'-chlorphenyl)-1,4-dihydropyridin-3,5-dicarbonsäurediäthylester
hellgraue Kristalle vom Fp. 206°C, Ausbeute: 25 %.

Beispiel 6

5 N-(2'-hydroxy-3'-carboxyphenyl)-2,6-dimethyl-4-(β -pyridyl)-1,4-dihydropyridin-3,5-dicarbonsäurediäthylester



Die Lösung von 26 ccm Pyridin-3-aldehyd, 38,2 g 3-Amino-2-hydroxybenzoesäure und 65 ccm Acetessigsäureäthylester in 10 100 ccm Aethanol wird über Nacht zum Sieden erhitzt und anschliessend der Niederschlag heiss abgesaugt.
Kristalle (beige) vom Fp. 244°C, Ausbeute: 78%.

Auf gleiche Weise werden erhalten

15 a) N-(2'-hydroxy-3'-carboxyphenyl)-2,6-dimethyl-4-(γ -pyridyl)-1,4-dihydropyridin-3,5-dicarbonsäurediäthylester
goldgelbe Kristalle vom Fp. 236-238°C, Ausbeute: 80 %.

b) N-(2'-hydroxy-3'-carboxyphenyl)-2,6-dimethyl-4-(3'-nitrophenyl)-1,4-dihydropyridin-3,5-dicarbonsäurediethyl-ester goldgelbe Kristalle vom Fp. 236-238°C, Ausbeute: 80 %.

5 c) N-(3'-carboxy-4'-hydroxyphenyl)-2,6-dimethyl-4-(γ-pyridyl)-1,4-dihydropyridin-3,5-dicarbonsäurediethyl-ester Kristalle (oliv) vom Fp. 256°C, Ausbeute: 75 %.

10 d) N-(3'-carboxy-4'-hydroxy-6-methylphenyl)-2,6-dimethyl-4-(β-pyridyl)-1,4-dihydropyridin-3,5-dicarbonsäure-diethylester Kristalle (beige) vom Fp. 206°C, Ausbeute: 80 %.

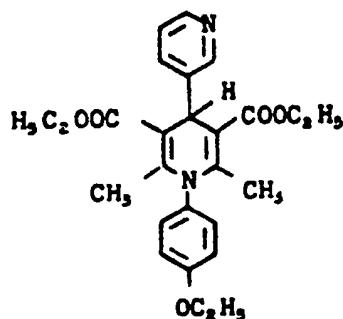
15 e) N-(2'-hydroxy-3'-carboxyphenyl)-2,6-dimethyl-4-(γ-pyridyl)-1,4-dihydropyridin-3,5-dicarbonsäuredimethylester hellbraune Kristalle vom Fp. 245°C.

f) N-(3'-carboxy-4'-hydroxyphenyl)-2,6-dimethyl-4-(β-pyridyl)-1,4-dihydropyridin-3,5-dicarbonsäuredimethylester hellgraue Kristalle vom Fp. 245-247°C, Ausbeute: 90 %.

Beispiel 7

N-(4'-äthoxyphenyl)-2,6-dimethyl-4-(β-pyridyl)-1,4-dihydropyridin-3,5-dicarbonsäurediethylester

- 36 -



Die Lösung von 10 ccm Pyridin-3-aldehyd, 26 ccm Acetessigsäureäthylester und 13,7 g p-Phenetidin in 50 ccm Aethanol wird über Nacht zum Sieden erhitzt und anschliessend gekühlt.

5 Weisse Kristalle vom Fp. 124°C, Ausbeute : 50%.

Auf gleiche Weise wurden erhalten

a) N-(4'-Äthoxyphenyl)-2,6-dimethyl-4-(α -pyridyl)-1,4-dihydropyridin-3,5-dicarbonsäureäthylester, Fp. 106°C, beige Kristalle, Ausbeute : 20%.

10 b) N-(4'-Äthoxyphenyl)-2,6-dimethyl-4-(4'-nitrophenyl)-1,4-dihydropyridin-3,5-dicarbonsäureäthylester Fp. 170°C, kanariengelbe Kristalle, Ausbeute: 70 %.

c) N-(4'-Äthoxyphenyl)-2,6-dimethyl-4-(2'-nitrophenyl)-1,4-dihydropyridin-3,5-dicarbonsäureäthylester
15 gelbe Kristalle vom Fp. 142°C, Ausbeute: 40 %.

d) N-(4'-Äthoxyphenyl)-2,6-dimethyl-4-(2'-trifluormethylphenyl)-1,4-dihydropyridin-3,5-dicarbonsäureäthylester
hellgelbe Kristalle vom Fp. 156-158°C, Ausbeute: 35 %.

- 39 -

e) N-(4'-Aethoxyphenyl)-2,6-dimethyl-4-(3'-trifluormethyl-phenyl)-1,4-dihydropyridin-3,5-dicarbonsäuredimethylester
weiße Kristalle vom Fp. 138°C, Ausbeute: 60 %.

f) N-(4'-Aethoxyphenyl)-2,6-dimethyl-4-(3'-nitrophenyl)-1,4-dihydropyridin-3,5-dicarbonsäuredimethylester
Kristalle hellbeige vom Fp. 136°C, Ausbeute: 80 %.

g) N-(4'-Aethoxyphenyl)-2,6-dimethyl-4-(3'-nitrophenyl)-1,4-dihydropyridin-3,5-dicarbonsäuredi-isopropylester
hellgelbe Kristalle vom Fp. 168°C, Ausbeute: 55 %.

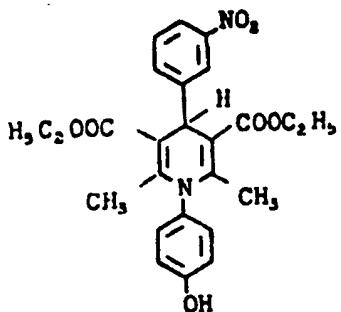
10 h) N-(4'-Aethoxyphenyl)-2,6-dimethyl-4-(3'-nitrophenyl)-1,4-dihydropyridin-3-carbonsäuredimethylester-5-carbonsäuredimethylester. Gelbe Kristalle vom Fp. 136°C, Ausbeute: 40 %.

15 i) N-(4'-Aethoxyphenyl)-2,6-dimethyl-4-(3'-nitrophenyl)-1,4-dihydropyridin-3,5-dicarbonsäurediäthylester
grünelige Kristalle vom Fp. 128°C, Ausbeute: 65 %.

Beispiel 8

N-(4'-hydroxyphenyl)-2,6-dimethyl-4-(3'-nitrophenyl)-1,4-dihydropyridin-3,5-dicarbonsäurediäthylester

- 40 -



Nach 20 Stdn. Kochen einer Lösung von 75,5 g 3-Nitrobenzaldehyd, 55 g p-Aminophenol und 130 ccm Acetessigsäure-
 5 diethylester in 200 ccm Aethanol und anschliessendem Kühlen erhält man in 65%iger Ausbeute gelbgrüne Kristalle vom
 Fp. 190°C.

Auf gleiche Weise wurden erhalten

a) N-(4'-hydroxyphenyl)-2,6-dimethyl-(β-pyrididyl)-1,4-dihydropyridin-3,5-dicarbonsäurediethylester
 10 Fp. 200°C, hellgelbe Kristalle, Ausbeute: 70 %.

b) N-(4-Hydroxyphenyl)-2,6-dimethyl-4-(4'-nitrophenyl)-1,4-dihydropyridin-3,5-dicarbonsäurediethylester
 hellgraue Kristalle vom Fp. 176°C, Ausbeute: 55 %.

- 41 -

c) N-(2-Hydroxyphenyl)-2,6-dimethyl-4-(γ -pyridyl)-1,4-dihydro-pyridin-3,5-dicarbonsäurediäthylester
beige Kristalle vom Fp. 198-200°C, Ausbeute : 35%.

5 d) N-(4-Hydroxyphenyl)-2,6-dimethyl-4-(4'-chlorphenyl)-1,4-dihydropyridin-3,5-dicarbonsäurediäthylester
hellgraue Kristalle vom Fp. 140-142°C, Ausbeute: 60 %

e) N-(4'-Hydroxyphenyl)-2,6-dimethyl-4-(γ -pyridyl)-1,4-dihydropyridin-3,5-dicarbonsäurediäthylester
hellbraune Kristalle vom Fp. 240°C, Ausbeute: 75 %.

10 f) N-(4'-Hydroxyphenyl)-2,6-dimethyl-4-(3'-nitro-6'-chlorphenyl)-1,4-dihydropyridin-3,5-dicarbonsäurediäthylester
gelbe Kristalle vom Fp. 320°C, Ausbeute: 35 %.

15 g) N-(4'-Hydroxyphenyl)-2,6-dimethyl-4-(2'-trifluormethylphenyl)-1,4-dihydropyridin-3,5-dicarbonsäurediäthylester
hellbeige Kristalle vom Fp. 184°C, Ausbeute: 30 %

h) N-(4'-Hydroxyphenyl)-2,6-dimethyl-4-(3'-trifluormethylphenyl)-1,4-dihydropyridin-3,5-dicarbonsäurediäthylester
hellgraue Kristalle vom Fp. 124-126°C, Ausbeute: 35 %.

- 42 -

i) N-(2'-Hydroxy-5-chlorphenyl)-2,6-dimethyl-4-(β -pyridyl)-
1,4-dihydropyridin-3,5-dicarbonsäurediäthylester
hellbraune Kristalle vom Fp. 219-220°C, Ausbeute: 50 %.

j) N-(4'-Hydroxyphenyl)-2,6-dimethyl-4-(2'-nitrophenyl)-1,4-
5 dihydropyridin-3,5-dicarbonsäurediäthylester
hellgelbe Kristalle vom Fp. 204-206°C, Ausbeute: 45 %.

k) N-(4'-Hydroxyphenyl)-2,6-dimethyl-4-(3'-trifluormethyl-
phenyl)-1,4-dihydropyridin-3,5-dicarbonsäurediäthylester
hellgraue Kristalle vom Fp. 195°C.

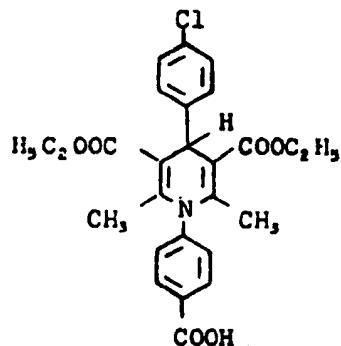
10 l) N-(4'-Hydroxyphenyl)-2,6-dimethyl-4-(3'-trifluormethyl-
phenyl)-1,4-dihydropyridin-3,5-dicarbonsäurediiso-
propylester hellbraune Kristalle vom Fp. 165°C, Ausbeu-
te: 35 %.

15 m) N-(4'-Hydroxyphenyl)-2,6-dimethyl-4-(3'-4'-5'-trimethoxy-
phenyl)-1,4-dihydropyridin-3,5-dicarbonsäurediäthylester
hellbraune Kristalle vom Fp. 170-172°C, Ausbeute: 45 %.

n) N-(4'-Hydroxyphenyl)-2,6-dimethyl-4-(2'-4'-dichlorphenyl)-
1,4-dihydropyridin-3,5-dicarbonsäurediäthylester
Kristalle (beige) vom Fp. 196°C, Ausbeute: 25 %.

Beispiel 9

N-(4'-carboxyphenyl)-2,6-dimethyl-4-(4'-chlorphenyl)-1,4-dihydropyridin-3,5-dicarbonsäurediäthylester



5 Man erhitzt 28,1 g 4-Chlorbentaldehyd, 52 ccm Acetessigsäureäthylester und 27,4 g p-Aminobenzoesäure in 180 ccm Aethanol über Nacht zum Sieden, kühlt und erhält in 30%iger Ausbeute hellgelbe Kristalle vom Fp. 215°C.

Auf gleiche Art werden erhalten

10 a) N-(4'-carboxyphenyl)-2,6-dimethyl-4-(3'-nitrophenyl)-1,4-dihydropyridin-3,5-dicarbonsäurediäthylester
hellgelbe Kristalle vom Fp. 248°C, Ausbeute: 50 %.

b) N-(4'-carboxyphenyl)-2,6-dimethyl-4-(4'-nitrophenyl)-1,4-dihydropyridin-3,5-dicarbonsäurediäthylester

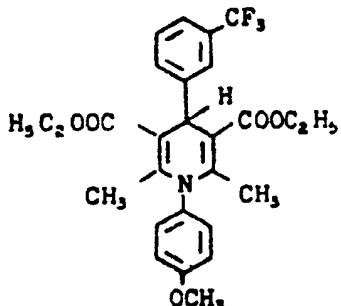
15 hellgelbe Kristalle vom Fp. 216°C, Ausbeute: 40 %.

- 44 -

c) N-(4'-carboxyphenyl)-2,6-dimethyl-4-(β -pyridyl)-1,4-dihydropyridin-3,5-dicarbonsäurediäthylester
 Kristalle (hellbeige) vom Fp. 245°C, Ausbeute: 40 %.

Beispiel 10

5 N-(4'-methoxyphenyl)-2,6-dimethyl-4-(3'-trifluormethyl-phenyl)-1,4-dihydropyridin-3,5-dicarbonsäurediäthylester



Man erhitzt 17,4 g m-Trifluormethylbenzaldehyd, 42 ccm Acetessigsäureäthylester und 12,3 g p-Anisidin in 40 ccm Aethanol
 10 zum Sieden über Nacht, kühlt und erhält hellgelbe Kristalle vom Fp. 121-122°C, Ausbeute: 45%.

a) Auf gleiche Weise wird mit 17,4 g o-Trifluormethylbenzaldehyd der N-(4-methoxyphenyl)-2,6-dimethyl-4-(2'-trifluormethyl-phenyl)-1,4-dihydropyridin-3,5-dicarbonsäurediäthylester vom Fp. 164-166°C in hellgelben Kristallen und 30%iger Ausbeute erhalten.

b) N-(4'-methoxyphenyl)-2,6-dimethyl-4-(4'-nitrophenyl)-1,4-dihydropyridin-3,5-dicarbonsäurediäthylester
 Fp. 138-140°C, gelbe Kristalle, Ausbeute: 50 %.

- 45 -

c) N-(4'-methoxyphenyl)-2,6-dimethyl-4-(3'-nitrophenyl)-1,4-dihydropyridin-3,5-dicarbonsäurediäthylester
hellgelbe Kristalle vom Fp. 130°C, Ausbeute: 75 %.

5 d) N-(4-methoxyphenyl)-2,6-dimethyl-4-(3'-nitro-6'-chlorphenyl)-1,4-dihydropyridin-3,5-dicarbonsäurediäthylester
gelbe Kristalle vom Fp. 160°C, Ausbeute: 55 %.

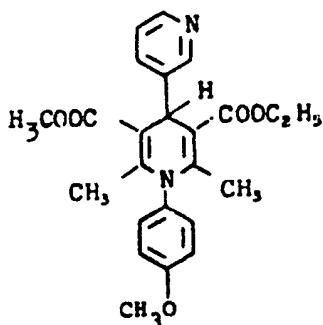
e) N-(3'-methoxyphenyl)-2,6-dimethyl-4-(3'-nitrophenyl)-1,4-dihydropyridin-3,5-dicarbonsäurediäthylester
Kristalle vom Fp. 136-138°C (hellbeige), Ausbeute: 50 %.

f) N-(2'-methoxyphenyl)-2,6-dimethyl-4-(3'-nitrophenyl)-1,4-dihydropyridin-3,5-dicarbonsäurediäthylester
ockergelbe Kristalle vom Fp. 122°C, Ausbeute: 70 %.

15 g) N-(4'-methoxyphenyl)-2,6-dimethyl-4-thienyl-1,4-dihydropyridin-3,5-dicarbonsäurediäthylester
gelbbraune Kristalle vom Fp. 106-108°C, Ausbeute: 70 %.

Beispiel 11

N-(4'-methoxyphenyl)-2,6-dimethyl-4-(β -pyridyl)-1,4-dihydropyridin-3-carbonsäureäthyl-5-carbonsäuremethylester

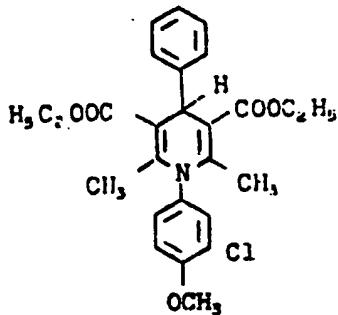


Man erhitzt die Lösung von 10,2 ccm Pyridin-3-aldehyd, 13
 ccm Acetessigsäuremethylester und 23,5 g 8-Anisodino-crotonsäure-
 methylester (Fp. 45°C) in 80 ccm Aethanol über Nacht am
 5 Rückfluss und erhält nach dem Kühlen hellgelbe Kristalle vom
 Fp. 156°C, Ausbeute 70%.

Beispiel 12

N-(3'-chlor-4'-methoxyphenyl)-2,6-dimethyl-4-phenyl-1,4-
 dihydropyridin-3,5-dicarbonsäurediäthylester

10



Nach 24 Stdn. erhitzen einer Lösung von 20 ccm Benzaldehyd, 52 ccm Acetessigsäureäthylester und 31,4 g 2-Chlor-4-aminoanisol in 50 ccm Aethanol am Rückfluss werden nach dem Kühlen weisse Kristalle vom Fp. 152°C in 35%iger Ausbeute erhalten.

5 Auf gleiche Weise wurden erhalten

a) N-(3'-chlor-4'-methoxyphenyl)-2,6-dimethyl-4-(3'-nitrophenyl)-1,4-dihydropyridin-3,5-dicarbonsäureäthylester, hellgelbe Kristalle vom Fp. 166°C, Ausbeute: 50%.

10 b) N-(3'-chlor-4'-methoxyphenyl)-2,6-dimethyl-4-(4'-nitrophenyl)-1,4-dihydropyridin-3,5-dicarbonsäureäthylester, gelbe Kristalle vom Fp. 141°C, Ausbeute : 45%.

15 c) N-(3'-chlor-4'-methoxyphenyl)-2,6-dimethyl-4-(3'-nitro-6-chlorphenyl)-1,4-dihydropyridin-3,5-dicarbonsäureäthylester, ockergelbe Kristalle vom Fp. 173-175°C, Ausbeute : 48%.

20 d) N-(3'-chlor-4'-methoxyphenyl)-2,6-dimethyl-4-(γ -pyridyl)-1,4-dihydropyridin-3,5-dicarbonsäureäthylester, weisse Kristalle vom Fp. 176°C, Ausbeute : 40%.

e) N-(3'-chlor-4'-methoxyphenyl)-2,6-dimethyl-4-(2'-chlorphenyl)-1,4-dihydropyridin-3,5-dicarbonsäureäthylester, hellgelbe Kristalle vom Fp. 150°C, Ausbeute : 25%.

f) N-(3'-chlor-4'-methoxyphenyl)-2,6-dimethyl-4-(4'-chlorphenyl)-1,4-dihydropyridin-3,5-dicarbonsäureäthylester, Kristalle (hellbeige) vom Fp. 158°C, Ausbeute : 40%.

- 48 -

g) N-(3'-chlor-4'-methoxyphenyl)-2,6-dimethyl-4-(4'-methoxyphenyl)-1,4-dihydropyridin-3,5-dicarbonsäurediäthylester, hellgelbe Kristalle vom Fp. 154°C, Ausbeute : 30%.

5 h) N-(3'-chlor-4'-methoxyphenyl)-2,6-dimethyl-4-(2'-4'-dichlorphenyl)-1,4-dihydropyridin-3,5-dicarbonsäurediäthylester, hellgelbe Kristalle vom Fp. 178°C, Ausbeute : 35%.

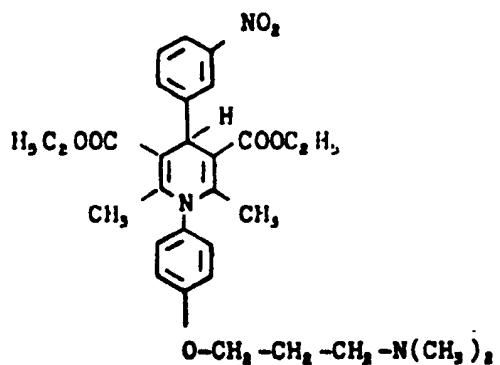
10 i) N-(3'-chlor-4'-methoxyphenyl)-2,6-dimethyl-4-(3'-4'-5'-trimethoxyphenyl)-1,4-dihydropyridin-3,5-dicarbonsäurediäthylester, Kristalle (hellbeige) vom Fp. 179°C, Ausbeute : 30%.

15 j) N-(3'-chlor-4'-methoxyphenyl)-2,6-dimethyl-4-(3'-nitro-4'-methoxyphenyl)-1,4-dihydropyridin-3,5-dicarbonsäurediäthylester, gelbe Kristalle vom Fp. 128°C, Ausbeute : 40%.

k) N-(3'-chlor-4'-methoxyphenyl)-2,6-dimethyl-4-(3'-chlorphenyl)-1,4-dihydropyridin-3,5-dicarbonsäurediäthylester, gelbe Kristalle vom Fp. 146°C, Ausbeute : 40%.

Beispiel 13

20 N-[(γ -dimethyl-amino-propoxy)-phenyl]-2,6-dimethyl-4-(3'-nitrophenyl)-1,4-dihydropyridin-3,5-dicarbonsäurediäthylester



Man gibt zu der warmen Lösung von 46,7 g N-(4'-hydroxyphenyl)-2,6-dimethyl-4-(3'-nitrophenyl)-1,4-dihydropyridin-3,5-dicarbonsäurediethylster

5 in 150 ccm Aethanol die Lösung von 2,3 g Natrium in 100 ccm Aethanol und tropft unter Sieden langsam 16 ccm γ -Dimethylaminopropylchlorid ein. Nach 5 Stdn. wird heiß abgesaugt und i.V. eingedampft.

Aus Ligroin Kristalle (beige) vom Fp. 116-118°C, Ausbeute : 80%.

10

Auf gleiche Weise wurden erhalten

a) N-4'-(β -dimethylaminoethyl)-phenyl-2,6-dimethyl-4-(3'-nitrophenyl)-1,4-dihydropyridin-3,5-dicarbonsäurediethyl-ester, Kristalle (hellbeige) von Fp. 88-90°C, Ausbeute : 95%.

15

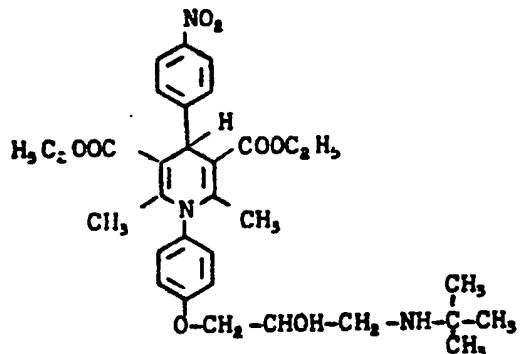
b) N-4'-(β -dimethylaminoethyl)-phenyl-2,6-dimethyl-4-(4'-nitrophenyl)-1,4-dihydropyridin-3,5-dicarbonsäurediethyl-ester, hellgelbe Kristalle (HCl-Salz) Fp. 198°C, Ausbeute: 95 %.

- 50 -

Beispiel 14

N-4-(γ -tert.-butylylamino- β -hydroxy-propoxy)-phenyl-2,6-dimethyl-4-(4'-nitrophenyl)-1,4-dihydropyridin-3,5-dicarbon-siurediäthylester

5



10

Man erhitzt 10 g N- Δ -(β , γ -oxidopropoxy)-phenyl-2,6-dimethyl-1,4-dihydropyridin-3,5-dicarbon-siurediäthylester (Fp. 165°C) und 4,5 ccm tert. Butylamin in 100 ccm Aethanol über Nacht zum Sieden, engt i.V. ein, versetzt mit Aether und fällt mit ätherischer Salzsäure.

Kristalle (beige) vom Fp. 224°C (HCl-Salz), Ausbeute : 70%.

Auf gleiche Weise wurden dargestellt

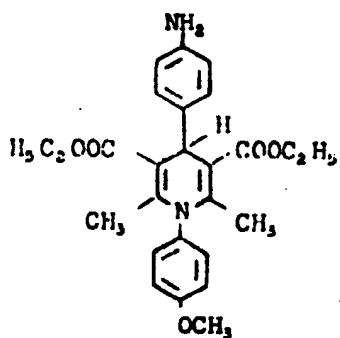
- 51 -

4) N-4-(γ-isopropylamino-β-hydroxy-propoxy)-phenyl-2,6-dimethyl-4-(4'-nitrophenyl)-1,4-dihydropyridin-3,5-dicarbonsäurediäthylester, Kristalle (beige) vom Fp. 158-160°C (HCl-Salz), Ausbeute: 65 %.

5 b) N-4-(γ-isopropylamino-β-hydroxy-propoxy)-phenyl-2,6-dimethyl-4-(4'-chlorphenyl)-1,4-dihydropyridin-3,5-dicarbonsäurediäthylester, hellgraue Kristalle vom Fp. 180-182°C (HCl-Salz), Ausbeute: 75 %.

Beispiel 15

10 N-(4'-methoxyphenyl)-2,6-dimethyl-4-(4'-aminophenyl)-1,4-dihydropyridin-3,5-dicarbonsäurediäthylester



15 120 g N-(4'-methoxyphenyl)-2,6-dimethyl-4-(4'-nitrophenyl)-1,4-dihydropyridin-3,5-dicarbonsäurediäthylester (Fp. 140°C, Beispiel 9) werden in 1 Liter Aethanol in einem Hochdruck-Rührautoklaven in Gegenwart von 10 g Raney-Ni reduziert. Nach dem Aufarbeiten erhält man weisse Kristalle vom Fp. 130°C in 85 %iger Ausbeute.

- 52 -

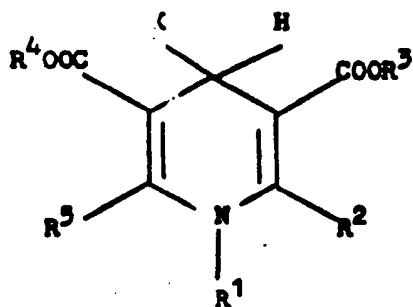
a) Auf gleiche Weise wurden aus dem N-(4'-methoxyphenyl)-
2,6-dimethyl-4-(3'-nitrophenyl)-1,4-dihydropyridin-
3,5-dicarbonsäurediäthylester (Fp. 130°C, Beispiel 9)
der N-(4'-methoxyphenyl)-2,6-dimethyl-4-(3'-aminophenyl)-
1,4-dihydropyridin-3,5-dicarbonsäurediäthylester
in 70 %iger Ausbeute in Kristallen (beige) vom Fp. 170°C
und aus dem

5

b) N-(4'-Methoxyphenyl)-2,6-dimethyl-4-(3'-nitrophenyl)-1,4-
dihydropyridin-3,5-dicarbonsäuredi-isopropylester
10. der N-(4'-Methoxyphenyl)-2,6-dimethyl-4-(3'-
aminophenyl)-1,4-dihydropyridin-3,5-dicarbonsäuredi-
isopropylester in weissen Kristallen vom Fp. 148°C
in 80%iger Ausbeute erhalten.

Patentansprüche

1) 1-N-Aryl-1,4-dihydropyridine der allgemeinen Formel (I)



in welcher

5 R¹ für einen Arylrest steht, der gegebenenfalls durch 1, 2 oder 3 gleiche oder verschiedene Substituenten aus der Gruppe Halogen, Hydroxy, Carboxy, Trifluor-methyl, Nitro, Cyano, Alkyl, Alkoxy oder den Rest SO_n-R', wobei n für 0, 1 oder 2 steht und R' gegebenenfalls substituiertes Alkyl bedeutet, substituiert ist, wobei die Alkyl- und Alkoxyreste gegebenenfalls substituiert sind und/oder in der Kette durch Sauer-stoff, Stickstoff oder eine COO-Gruppierung unterbro-chen sind,

10 R² und R⁵ für gegebenenfalls substituiertes Alkyl oder Alkoxy-alkyl stehen,

15 R³ und R⁴ für gegebenenfalls substituiertes Alkyl oder Alkoxy-

5 R³ und R⁴ gleich oder verschieden sind und jeweils für
gegebenenfalls substituiertes Alkyl, Alkenyl oder
Alkinyl stehen, wobei die Alkyl- und Alkenyl-Reste
gegebenenfalls durch Sauerstoff oder Stickstoff in
der Kette unterbrochen sind, und

10 x für einen gegebenenfalls substituierten Alkylrest steht
oder für einen Arylrest steht, der gegebenenfalls durch
1, 2 oder 3 gleiche oder verschiedene Substituenten aus
der Gruppe Nitro, Cyano, Azido, Halogen, Trifluormethyl,
Trifluormethoxy, Phenyl, Hydroxy, Amino, Alkyl, Alkoxy,
Alkoxy carbonyl, Acyloxy, Acylamino, Monoalkylamino, Di-
alkylamino und SO_n-Alkyl substituiert ist, wobei n 0,
1 oder 2 bedeutet
oder
15 für gegebenenfalls substituiertes Aralkyl, Styryl, Cyclo-
alkyl, Cycloalkenyl, Chinolyl, Isochinolyl, Pyridyl,
Pyrimidyl, Furyl, Thienyl oder Pyrryl steht

sowie ihre pharmakologisch unbedenklichen Salze.

20 2) Verfahren zur Herstellung von 1-N-Aryl-1,4-dihydropyridinen
der allgemeinen Formel (I), dadurch gekennzeichnet, daß man
a) S-Ketocarbonsäureester der Formel II

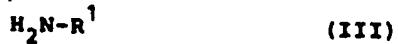


in welcher

R² und R³ die oben angegebene Bedeutung besitzen,

- 55 -

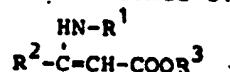
mit Aminen oder Formel III



in welcher

5 R^1 die oben angegebene Bedeutung hat

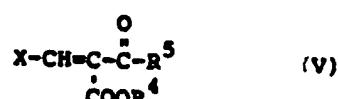
oder deren Salzen gegebenenfalls nach Isolierung der hierbei entstehenden Enamine der Formel IV



in welcher

10 R^1 , R^2 und R^3 die oben angegebene Bedeutung besitzen,

mit Ylid-Derivaten der Formel V



in welcher

15 X , R^4 und R^5 die oben angegebene Bedeutung besitzen,

gegebenenfalls in Gegenwart von inerten organischen Lösungsmitteln bei Temperaturen zwischen 20 und 150°C umgesetzt,

oder

b) β -Ketocarbonsäureester der Formel VI

- 56 -

in welcher

 R^4 und R^5 die oben angegebene Bedeutung besitzen,

mit Aminen der Formel III



5

in welcher

 R^1 die oben angegebene Bedeutung hatoder deren Salzen gegebenenfalls nach Isolierung der hier-
bei entstehenden Enamine der Formel VII

10

in welcher

 R^1 , R^4 und R^5 die oben angegebene Bedeutung besit-
zen,

mit Yliden-Derivaten der Formel VIII



15

in welcher

 R^2 , R^3 und X die oben angegebene Bedeutung
besitzen,

- 57 -

gegebenenfalls in Gegenwart von inerten organischen Lösungsmitteln bei Temperaturen zwischen 20 und 150°C umgesetzt,

oder

5 c) β -Ketocarbonsäureester der Formel VI



in welcher
 R⁴ und R³ die oben angegebene Bedeutung besitzen,
 und Enamine der Formel IV

10



in welcher

R¹, R² und R³ die oben angegebene Bedeutung besitzen,

mit Aldehyden der Formel IX



- 55 -

in welcher

X die oben angegebene Bedeutung hat, gegebenenfalls in Gegenwart von inerten organischen Lösungsmitteln bei Temperaturen zwischen 20 und 150°C umgesetzt.

oder

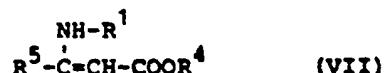
c) β -Ketocarbonsäureester der Formel II



in welcher

10 R^2 und R^3 die oben angegebene Bedeutung besitzen,

mit Enamine der Formel VII



in welcher

R^1 , R^4 und R^5 die oben angegebene Bedeutung besitzen,

15 mit Aldehyden der Formel IX



- 59 -

in welcher

5 X die oben angegebene Bedeutung besitzt,
 gegebenenfalls in Gegenwart von inerten organischen
 Lösungsmittel bei Temperaturen zwischen 20 und 150°C
 umgesetzt,

oder

e) falls R³ mit R² und R³ mit R⁴ identisch sind, zwei
 Teile β -Ketocarbonsäureester der Formel VI



10

in welcher

R⁴ und R⁵ die oben angegebene Bedeutung besitzen,
 mit einem Teil Amin der Formel III



in welcher

15

R¹ die oben angegebene Bedeutung besitzt,

oder dessen Salz mit einem Teil Aldehyd der Formel IX



- 60 -

in welcher

X die oben angegebene Bedeutung besitzt,

gegebenenfalls in Gegenwart von inerten organischen Lösungsmitteln bei Temperaturen zwischen 20 und 150°C umgesetzt.

5 3) 1-N-Aryl-1,4-dihydropyridine gemäß der Formel (I) in Anspruch 1, in welcher

R¹ für einen Phenylrest, der durch 1, 2 oder 3 gleiche oder verschiedene Substituenten aus der Gruppe Halogen, insbesondere Fluor, Chlor oder Brom, Hydroxy, Carboxy, Trifluormethyl, Nitro, Cyano, Alkyl, Alkoxy, Alkylmercapto, Alkylaminoalkyl und Dialkylaminoalkyl substituiert ist, steht, wobei die vorgenannten Alkyl- und Alkoxygruppen je 1 bis 4 Kohlenstoffatome enthalten und gegebenenfalls noch durch ein Sauerstoffatom in der Kette oder in der Anknüpfungsstelle zum Phenylring unterbrochen sind,

10 R² und R⁵ gleich oder verschieden sind und für Wasserstoff oder Alkyl mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen stehen, wobei die Alkylkette gegebenenfalls durch ein Sauerstoffatom unterbrochen ist,

15 R³ und R⁴ gleich oder verschieden sind und für Alkyl, Alkenyl oder Alkinyl mit bis zu 6, insbesondere mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen stehen, wobei die Alkyl- und Alkenylketten gegebenenfalls durch ein Sauerstoff- oder Stickstoffatom in der Kette unterbrochen sind und

20 X für einen Alkylrest mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen steht oder für einen Phenylrest steht, der gegebenenfalls durch 1 oder 2 Substituenten aus der Gruppe Nitro, Halogen, insbesondere Fluor, Chlor oder Brom, Trifluormethyl, Amino,

25

- 61 -

Alkylamino, Dialkylamino, Alkylalkoxy, Alkoxyalky, Alkylmercapto, Alkenyl und Alkinyl substituiert ist, wobei die genannten Alkyl-, Alkoxy-, Alkenyl- und Alkinyl-Reste jeweils bis zu 4 Kohlenstoffatome enthalten

5 oder

für einen gegebenenfalls durch Halogen, Nitro, Trifluormethyl, Alkoxy oder Alkyl mit je 1 oder 2 Kohlenstoffatomen substituierten Pyridylrest, Thienylrest, Naphthylrest oder Chinolylrest.

10 4) Arzneimittel enthaltend mindestens ein 1-N-Aryl-1,4-dihydro-pyridin gemäß Anspruch 1.

15 5) Verfahren zur Herstellung von Arzneimitteln, dadurch gekennzeichnet, daß man 1-N-Aryl-1,4-dihydropyridine gemäß Anspruch 1 gegebenenfalls unter Zusatz von inerten pharmazeutisch unbedenklichen Hilfs- und Trägerstoffen in eine geeignete Applikationsform überführt.

6) Verwendung von 1-N-Aryl-1,4-dihydropyridinen gemäß Anspruch 1 bei der Bekämpfung von Erkrankungen.

20 7) Verfahren zur Behandlung von Kreislauferkrankungen, dadurch gekennzeichnet, daß man 1-N-Aryl-1,4-dihydropyridine gemäß Anspruch 1 Menschen oder Tieren im Bedarfsfall appliziert.



BESCHREIBUNG DER DOKUMENTE		KATEGORIE DER GENANNTEN DOKUMENTE
7	<p>JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY, 1974, 17, 44-47 H. HIRANO, S. KAWAI, S. H. HARRIS Type B ligand, alkaline potentielle mit - Seite 959, Beispiele 44,47; Seite 962; Seite 964, rechte Spalte, Absatz 5 *</p> <p>—</p> <p>— A - 2 616 995 (BAYER)</p> <p>— Patentansprüche *</p> <p>—</p> <p>— A - 2 616 991 (BAYER)</p> <p>— Patentansprüche *</p> <p>—</p> <p>— A - 2 658 804 (BAYER)</p> <p>— Patentansprüche; Seiten 7-9 *</p> <p>—</p>	1, 2, 4- 7
		<p>1. von besonderer Bedeutung A: technologischer Hintergrund O: nichtschriftliche Offenbarung P: Zwischenlitteratur T: der Erfindung zugrunde liegende Theorie, oder Grundsätze E: kollidierende Anmeldung D: in der Anmeldung angeführte Dokument U: aus andern Gründen angeführtes Dokument Z: Mitglied der gleichen Patent familie, übernommenes Dokument</p>
	<p>U: ordnungsgemäße Recherchenbericht wurde für alle Patentansprüche erstellt</p> <p>Prüferin:</p> <p>D. n Haag</p> <p>EPD Form 1502-1 DE-79</p>	<p>Abschlußdatum der Recherche</p> <p>12-02-1979</p> <p>Prüfer</p> <p>WUTIS</p>

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning
Operations and is not part of the Official Record**

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

BLACK BORDERS

IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES

FADED TEXT OR DRAWING

BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING

SKEWED/SLANTED IMAGES

COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS

GRAY SCALE DOCUMENTS

LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT

REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY

OTHER: _____

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.